FORMACION CONTINUADA

Hepatitis víricas: algunos aspectos epidemiológicos y terapéuticos

J. M. Moriyón del Corro

Servicio de Sanidad Marítima. Instituto Social de la Marina. Burela (Lugo)

RESUMEN
Se hace una revisión de las hepatitis víricas tanto a nivel epidemiológicos como diagnóstico y terapéutico.
Palabras clave: Hepatitis viral. Diagnóstico. Tratamiento.

VIRAL HEPATITIS: SOME EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS
SUMMARY
A review about epidemiologic aspect, diagnosis and treatment of viral hepatitis is presented.
Key words: Viral Hepatitis.. Diagnosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos siglos se conocen las características epidemiológicas más destacadas de las hepatitis víricas. Ya Hipócrates ("ictericia epidémica") y los textos del Talmud babilónico hacen referencia a casos de ictericia que con toda probabilidad corresponden a casos de hepatitis A. El carácter infeccioso de la enfermedad es reconocido por primera vez en el siglo VII cuando el Papa Zacarías recomienda el aislamiento de los enfermos ictéricos para evitar que otros se contagiaran. A finales del siglo XIX, Luzman describe el primer brote epidémico de hepatitis B en los trabajadores del muelle de Bremen, tras ser vacunados contra la viruela, utilizando una vacuna obtenida de linfa humana. En 1908 McDonald sospecha el origen vírico de la enfermedad, debiendo esperar hasta 1947 para hablar de hepatitis A (infecciosa) y B (sérica), términos introducidos por McCallum [1]. Los descubrimientos posteriores del HBsAg (Blumberg, 1968), aislamiento en heces del virus de la hepatitis A (VHA) (Feinstone, 1973) y descripción de la partícula delta (Rizzeto, 1977) fueron la base de los actuales conceptos sobre los virus de la hepatitis. Sin embargo, estos tres virus no explicaban la totalidad de las hepatitis, basados en datos epidemiológicos, por lo que se comenzó a hablar de hepatitis no A no B (HNANB) de transmisión parenteral (largo período de incubación y fundamentalmente ligado a transfusiones de sangre) y de transmisión entérica (corto período de incubación y transmisión similar a la hepatitis A). En 1988 Q.L. Choo et al logran identificar el VHNANB de transmisión parenteral (virus de la hepatitis C y G.R. Keyes en 1990 el VHNANB de transmisión entérica (virus de la hepatitis E).

La eclosión de nuevos problemas clínicos oscurecen periódicamente los resultados beneficiosos del progreso de la Medicina. En la década de los ochenta se asistió con pavor a la aparición de una nueva enfermedad, el SIDA, que aunque inicialmente representó un azote sólo para ciertos grupos de población como los homosexuales masculinos y los drogadictos que utilizaban la vía intravenosa, se ha ido extendiendo progresivamente a la población heterosexual y a los niños. Sin que hayan aparecido todavía procedimientos para el control de la epidemia del SIDA, la década de los noventa contempla la eclosión de otra plaga, la hepatitis C [2,3]. Si bien el virus de la hepatitis C (VHC) es un agente mucho menos agresivo que el VIH, está mucho más extendido y se ha convertido en un problema sanitario de la mayor importancia porque es el causante de una elevada proporción de enfermedades crónicas del hígado e incluso de algunas enfermedades extrahepáticas, con base

autoinmune como crioglobulinemia mixta tipos II y III, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis membrano-proliferativa, tiroiditis autoinmune, porfiria cutánea tarda, etc.

Cabe esperar que en el futuro se describan otro u otros virus de transmisión parenteral, ya que actualmente, existe una proporción significativa de enfermos con hepatitis de largo período de incubación que son negativos para el VHC.

El diagnóstico de hepatitis aguda vírica se basa en:

1,.La historia clínica. Junto a los síntomas y signos se indagan los aspectos epidemiológicos, ya que las manifestaciones producidas por los distintos virus son indistinguibles clínicamente.

Los hallazgos clínicos van a depender implícitamente de la capacidad del clínico para realizar una estimación de enfermedad hepática basándose únicamente en la historia clínica, la exploración física o ambas. Rosenfield et al[4], observaron hígados no palpables en un elevado número de pacientes con hígados con cierta extensión infracostal en la gammagrafía. Estos mismos autores también observaron que aunque los hígados con aumento real del tamaño son patológicos, no todos los que tienen un tamaño normal están sanos.

2.Las pruebas de laboratorio. Característicamente las transaminasas están elevadas (hasta más de diez veces el valor normal), con prodominio de la GPT/ALT sobre la GOT/AST. Cifras de menos de dos veces el límite superior de la normalidad, descarta la hepatitis aguda [5,6,7].

La intensidad de la elevación no se relaciona con el grado de necrosis ni con la gravedad de la hepatitis, ya que los niveles en sangre dependen de varios factores, aparte del grado de necrosis hepatocitaria; por lo que un ascenso aislado de las mismas no es suficiente para afirmar el diagnóstico clínico y biológico de una hepatitis aguda, sino que esta elevación debe ser considerada junto con unos antecedentes y una clínica compatibles con el proceso en cuestión (Tabla 1).

Tabla 1. Otras causas que elevan las transaminasas.

1.Colangitis.	17.Pericarditis.
2.Trombosis de la vena hepática.	18.Arritmias cardíacas.
3.Hepatopatías metabólicas (hemocromatosis idiopática, enfermedad de Wilson).	19.Otras cardiopatías.
4.Tumores hepáticos.	20.Traumatismos.
5.Otras enfermedades hepatobiliares.	21.Inyecciones intramusculares.
6.Fiebre amarilla.	22.Polimiositis.
7.Toxoplasmosis.	23.Dermatomiositis.
8.Leptospirosis.	24.Distrofias musculares.
9.Psitacosis.	25.Triquinosis.
10.Fiebre botonosa mediterránea.	26.Otras afecciones musculares.
11.Lesiones medulares.	27.Pancreatitis agudas.
12.Intoxicación por hongos.	28.Infarto intestinal.
13.Analgésicos.	29.Cirugía intestinal.
14.Quemaduras.	30.Irradiación.
15.IAM.	31.Infarto pulmonar.
16.Miocarditis.	32.Accidente vascular cerebral.
	33.Neoplasia cerebral.
	34.Infarto renal.

En general las cifras elevadas de transaminasas se normalizan 1-2 meses después del comienzo de la sintomatología, aunque este tiempo puede experimentar variaciones.

Las modificaciones de otras enzimas indicativas de necrosis, como la láctico-deshidrogenasa (LDH), generalmente son más moderadas o inespecíficas.

Por lo que respecta a las enzimas en relación con el árbol biliar, como la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) [8] y las fosfatasas alcalinas, se mantienen en los límites normales o muestran cifras mínimamente elevadas, a excepción de las formas colestásicas, en que estas enzimas se encuentran más elevadas. Existen otras causas que pueden elevar la GGT. (Tabla 2)

Tabla 2. Otras causas que elevan la GGT

1.Alcohol.
2.Otras drogas.
3.Insuficiencia cardíaca.
4.Fármacos:
4.1.Anticonvulsivantes.
4.2.Hidantoínas.
4.3.Anticonceptivos.

3.Ecografía abdominal. Puede ser normal o mostrar un aumento difuso de la ecorrefringencia sin dilatación de la vía biliar.

4.Marcadores víricos. Permiten la caracterización etiológica, por el hallazgo en el suero o en el hígado de "marcadores específicos víricos" (componentes o productos del virus) o de anticuerpos frente a las partículas víricas.

5. Biopsia hepática.
La biopsia hepática es necesaria para:

1.Establecer el diagnóstico de hepatitis crónica o cirrosis.
2.Definir el tipo de hepatitis crónica.
3.Indagar el agente etiológico y la patogenia.
4.Determinar el pronóstico.
5.Monitorizar los efectos del tratamiento.

La hepatitis vírica crónica[9], comporta una duración superior a seis meses y un sustrato morfológico caracterizado por la asociación de fenómenos inflamatorios, necrosis hepatocelular y fibrosis. La hepatitis crónica vírica (VHB, VHC y VHD) es asintomática, o con síntomas inespecíficos, y se manifiesta por una elevación mantenida de las transaminasas, detectada frecuentemente en un reconocimiento médico de rutina. Existen otras causas diferentes a las víricas que pueden provocar hepatitis crónicas (Tabla 3). Los VHA y VHE no causan hepatitis crónica.

Tabla 3. Otras causas de hepatitis crónica

1.Procesos autoinmunes.
2.Alcoholismo.
3.Fármacos.
3.1.Alfametildopa.
3.2.Nitrofurantoina.
3.3.Oxifenisatina.
4.Causas metabólicas.
4.1.Enfermedad de Wilson.
4.2.Déficit de alfa-1-antitripsina.
4.3.Porfiria hepatocutánea tarda.
5.Rechazo crónico a aloinjertos hepáticos.
6.Otras.

Se han definido dos formas de hepatitis crónica: activa y persistente. En la forma persistente, el infiltrado inflamatorio se limita a los espacios porta y en la forma activa, se extiende al parénquima periportal (con hepatonecrosis y fibrosis), siendo el signo morfológico característico la necrosis parcelar periférica. La biopsia orienta sobre la etiología si se realizan técnicas inmunohistoquímicas para detectar antígenos víricos en el tejido hepático.

HEPATITIS A

Epidemiología.

El VHA es un enterovirus perteneciente a la familia de los picornavirus, de 27 nm de diámetro, de forma esférica y cuyo genoma está constituido por una única cadena de ARN. El reservorio de la infección lo constituyen únicamente las personas con infección aguda; éstas eliminan el virus en las heces desde los primeros días de la enfermedad hasta, aproximadamente, 15 días después de la aparición de la sintomatología clínica, constituyendo el momento de máxima infectividad el período de incubación que oscila entre 15 y 28 días.

La enfermedad es sintomática en una minoría de casos y a nivel mundial es probable que se reconozcan clínicamente menos del 5% de las infecciones. La sintomatología es más frecuente conforme el individuo infectado es de mayor edad.

Distribución geográfica.

La prevalencia de la infección se determina analizando la presencia en suero de anticuerpos dirigidos contra el antígeno de la hepatitis A (anti-

VHA IgG). Su distribución es mundial, con tres patrones seroepidemiológicos:

1.Los países con un nivel sanitario alto (Suecia, Japón) son regiones hipoendémicas, y la enfermedad es rara en niños, observándose fundamentalmente en adultos que viajan a una zona endémica.

2.En los países con un nivel sanitario deficiente, son los niños los que presentan la enfermedad con más frecuencia y con marcadores anti-VHA en la práctica totalidad de su población adulta. En este grupo se encuadra España, aunque en los últimos años se ha observado una notable disminución de la seroprevalencia en menores de 15 años.

3.Cuando una epidemia afecta a una comunidad, el 100% de las personas que vivan en la misma presentarán anti-VHA, siendo característica la ausencia de este marcador en los nacidos con posterioridad a la epidemia.

Vías de transmisión.

La principal vía de transmisión es el contacto fecal-oral. La enfermedad se puede presentar de forma epidémica por la contaminación de agua y/o alimentos o de forma esporádica por contacto persona-persona, vía de transmisión mayoritaria en nuestro medio. La transmisión parenteral es excepcional, si bien existen casos bien documentados de hepatitis postrafusional tanto en adultos como en neonatos y de coinfección A+B.

La transmisión sexual es posible en homosexuales con contactos oroanales considerándose a la hepatitis A una enfermedad de transmisión sexual. No existen antecedentes de transmisión vertical (madre-feto) y tanto la orina como la saliva no han sido confirmadas como fuente de contagio.

Grupos de riesgo.

1.Retrasados mentales institucionalizados y presos.

La prevalencia de anti-VHA en las instituciones donde se producen largas estancias es más alta que la del conjunto de la población de esa área geográfica.

2. Personas en programas de viaje internacional a áreas endémicas de VHA.

Las personas que habitualmente residen en áreas hipoendémicas tienen un riesgo elevado de contraer la infección cuando viajan a un país con escasos recursos sanitarios.

3. Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

Hasta hace unos años, la hepatitis A era rara en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). En la actualidad, la disminución de la endemia por VHA ha hecho que la hepatitis A deje de ser una rareza en los UDVP, constituyendo hasta el 30% de todas las hepatitis agudas en este colectivo en algunas series.

En el futuro, son dos los principales problemas epidemiológicos que plantea el VHA: a)la contaminación de grandes cantidades de agua potable, medio en el que la longevidad del VHA es extraordinariamente larga, y b)dada la disminución de la prevalencia en la población general, aumentarán los casos en la población de mayor edad provocando una morbilidad y mortalidad muy superiores a las actuales.

HEPATITIS B.

Epidemiología

En la actualidad se calcula que alrededor del 5% de la población mundial está infectada por el VHB [10]. La infección puede ser aguda o cronificarse . Constituye un problema sanitario de primer orden debido a la elevada morbimortalidad que produce tanto la infección aguda como la asociada a la relativamente frecuente cronificación de la infección, causa de hepatitis crónica activa (en el 5-10% de los adultos), cirrosis (en el 20% de los pacientes infectados crónicamente por el VHB) y hepatocarcinoma.

En España, una proporción algo superior al 1% de la población se encuentra en situación de portador crónico del VHB [11].

Distribución geográfica.

La distribución de la infección es mundial, pero la prevalencia no es uniforme. Diferentes estudios epidemiológicos, y en especial el llevado a cabo por la OMS en 1980, han permitido delimitar tres áreas geográficas en función del grado de endemia que presentan:

1.En las regiones de alta endemia (sudoeste

asiático y Africa oriental) la infección se suele adquirir en la infancia, presentando algún marcador del VHB hasta el 95% de la población general. Esta elevada endemicidad se debe a dos factores: La transmisión vertical (madre-feto), que es el mecanismo más frecuente y la transmisión horizontal en los primeros años de vida.

2.Tanto la zona mediterránea como Asia occidental presentan una endemia media (prevalencia de portadores del 1-5%) siendo la transmisión perinatal poco frecuente; no existe una vía de contagio predominante, repartiéndose la responsabilidad la vía vertical, parenteral y sexual.

3.Los países de mayor nivel de vida presentan un porcentaje de portadores crónicos inferior al 0,5%, observándose evidencias serológicas de infección pasada en menos del 10% de la población, siendo la forma de transmisión predominante la sanguínea y la sexual. *La enfermedad se observa, casi de forma exclusiva, en los pertenecientes a algún grupo de riesgo.*

Vías de transmisión.

La transmisión parenteral fué la primera en documentarse pudiéndose producir por el contacto en mínimas cantidades de material hemático contaminado. Recientemente se ha descrito una epidemia de transmisión parenteral de curso fulminante provocado por una variante genotípica del VHB. La transmisión persona-persona probablemente se debe a inoculaciones parenterales inaparentes. La presencia del virus en semen, saliva y secrección vaginal hace que el contagio por vía sexual sea relativamente frecuente. La vía transplacentaria probablemente no represente más del 5% del número total de infecciones. Se ha demostrado la transmisión por mordedura humana y por picadura de insectos. No se ha comprobado la infectividad de la leche materna.

Grupos de riesgo.

1. Personas expuestas a riesgo ocupacional/laboral.

El riesgo de contraer la infección/enfermedad depende de la frecuencia de exposiciones permucosas o percutáneas a sangre y a otros líquidos biológicos, como consecuencia de las actividades laborales u ocupacionales [12].

Puesto que la hepatitis B puede llegar a tener consideración de enfermedad profesional y/o accidente de trabajo, y siguiendo las recomendaciones del Viral Hepatitis Prevention Board, entre cuyos objetivos se especifica: "eliminar el riesgo de hepatitis B para todos los trabajadores expuestos profesionalmente en el año 1997" y por otro lado cifrado en el "90% de cobertura vacunal para el año 1995", se considera necesario: a)la identificación de la población laboralmente expuesta; b)llegar con el programa vacunal a todas estas personas aún no inmunes o no vacunadas y c)vacunarles en función de "lo que hace el trabajador y cómo lo hace."

Es controvertida la recomendación de la inyección de recuerdo; en términos generales, cada 5-7 años sin que las mencionadas inyecciones de recuerdo deban ir seguidas de controles postvacunales. Los datos de la vacunación quedarán asentados en la documentación oportuna y se informará por escrito al trabajador.

2.Trabajadores de Atención de Salud.

Si la persona inmunizada, sufriese accidentes con sangre o líquidos biológicos de algún paciente HBsAg (+), no es necesaria ninguna medida preventiva en los sanitarios que hayan desarrollado anti-HBs después de haber sido vacunados frente al VHB. En los que no habían respondido a la vacuna, debe administrarse una dosis de GGHB (5 ml vía intramuscular) lo antes posible dentro de las primeras 24 horas de la inoculación, y repetir su administración a las 4 semanas. En los no vacunados debería efectuarse una extracción de sangre para conocer el estado inmunitario y administrar inmediatamente una dosis de gammablobulina. Si se comprueba que poseían anti-HBs, no hace falta hacer nada más; pero si carecían de anticuerpos, debe iniciarse la vacunación completa lo antes posible [13].

Si la inoculación fué con sangre de un paciente HBsAg (-) o cuyo estado serológico se desconoce, lo más recomendable es iniciar la vacunación de la hepatitis B lo antes posible en los sanitarios que todavía no hubieran sido vacunados.

3. Personas convivientes en el entorno domiciliario de portadores HBsAg (+).

Todas estas personas, convivientes con estos pacientes, deben estar estudiadas serológicamente

con marcadores prevacunales, y procederse a su inmunización posterior, con objeto de garantizar que en su entorno existe cobertura vacunal, para minimizar el riesgo de infección y bloquear el riesgo de transmisión.

Esto es de aplicación a sus convivientes sexuales.

4. Personas convivientes con pacientes diagnosticados de hepatitis B y antigenemia.

Los convivientes familiares y contactos sexuales deben ser estudiados con marcadores prevacunales e inmunizados con la vacuna específica. Si se sospecha contagio sexual por conviviente, se aplicará inmunización pasiva-activa, aplicando al tiempo, antes de los 14 dias del último contacto, IGHB en dosis de 0,06 ml/Kg/peso (5 ml intramuscular además de la vacuna).

5. Personas de ambos sexos con actividad heterosexual variada.

Dado el riesgo de transmisión desde fuentes con motivo de relaciones sexuales diversas, así como en la prostitución, se recomienda vacunación específica, tanto más cuando la condición social o la etnia de la pareja puedan orientar hacia su rápida inmunización activa.

6. Personas en programas de viaje internacional a áreas endémicas de hepatitis B.

Aquellas personas que puedan tener contactos con riesgo con las poblaciones autóctonas de áreas endémicas y en estancias de duración notable (6 meses o más), o para más corta duración con previsión de relaciones sexuales, deben salir del país de origen en condición de seroprotegidos, para lo que deberá iniciarse en el tiempo la vacunación con antelación suficiente (0, 1, 6 meses), o se optará por la pauta 0, 1, 2, 12 y se viajará con una seguridad notable tras la tercera dosis[14].

7. Usuarios de drogas por via parenteral (UDVP).

Deben hacerse grandes esfuerzos para llegar con la vacuna en los primeros estadíos de uso a estas personas, en las que existe una importantísima incidencia en nuestro medio.

La prevención de la infección por el VHB, especialmente en estas personas UDVP, protege al tiempo de la infección por VHD, que en caso de aparecer tiene en ellas mayor asociación con las evoluciones clínicas de cronificación y de muerte por VHD.

8. Homosexuales masculinos activos.

9. Pacientes hemodializados.

10. Pacientes multitransfundidos (hemofílicos, talasémicos).

11. Retrasados mentales institucionalizados.

El riesgo se relaciona con la exposición a sangre mediante arañazos, mordeduras, secrecciones diversas con saliva, y probablemente otras formas de contacto íntimo no sexual.

12. Presos.

Pruebas diagnósticas

1. Pruebas de laboratorio.

Se observan durante el período de infección aguda, una elevación de las transaminasas de hasta más de diez veces el valor normal, con predominio de la GPT/ALT sobre la GOT/AST.

Puede haber cifras más discretamente elevadas de la LDH, la GGT y la fosfatasa alcalina.

2. Métodos serológicos.

El primer marcador detectable en suero es el AgHBs, que aparece durante el período de incubación. El AgHBs es útil para hacer el diagnóstico, pero en cerca del 10% de los pacientes se elimina pronto y es posible que no se detecte cuando se ve al enfermo por primera vez. La persistencia de HBsAg más allá de 6 meses constituye un elemento pronóstico sugestivo de paso a la cronicidad. Los pacientes con hepatitis B crónica también son AgHBs (+), por lo que podría superponerse una hepatitis aguda por otros virus en un portador crónico e interpretarse erróneamente como HB aguda. Por estos motivos, el marcador diagnóstico de HB aguda es el anti-HBc de clase IgM (TABLA 4). Casi simultáneamente se detectan en el suero el AgHBe y el ADN-VHB (como expresión de un período

Tabla 4. Marcadores de la Hepatitis B.

ESTADIO	AgHBs	Anti-HBcIgM	AgHBe	ADN-VHB	Anti-HBcIgG	AgHBc (sólo en hígado)	Anti-HBs	Anti-HBe
HB AGUDA. FASE TEMPRANA.	+	+	-	-	-	-	-	-
HB AGUDA. FASE TARDIA.	+	-	+ -	+	+	+ -	-	-
HB AGUDA CON ELEVADA REPLICACION VIRICA.	+	-	+	+	-	+	-	-
HB CURADA.	-	-	-	-	+	-	+	+
HB CRONICA.	+	-	+	+	+	-	+	-
INMUNIDAD NATURALMENTE ADQUIRIDA.	-	-	-	-	+	-	+	-
INMUNIDAD TRAS VACUNACION.	-	-	-	-	-	-	+	-

transitorio con elevada multiplicación vírica) y ambos se negativizan en el plazo de una a seis semanas después del inicio de los síntomas, indicando el cese de la replicación vírica y, por lo tanto, la curación de la HB aguda. La persistencia de HBeAg más allá de 3 meses indica paso a la cronicidad. A continuación aparece el anti-HBc de clase IgG (detectable durante toda la vida). En cambio, el ADN-VHB y el AgHBe permanecen positivos en los pacientes que desarrollan hepatitis B crónica. El AgHBc no se detecta en el suero pero sí en el hígado, constituyendo un marcador de replicación. Cuando la infección aguda se resuelve adecuadamente, lo que ocurre espontáneamente en el 90% de los casos, el HBsAg desaparece en menos de 3-4 meses a partir del comienzo de los síntomas y es sustituido por el anti-HBs, que es un marcador de curación e inmunidad. El anti-HBe aparece al negativizarse el AgHBe, suele tener títulos bajos y su positividad no es duradera[15].

La identificación de un paciente crónicamente infectado por VHB viene dada por el hallazgo de positividad para HBsAg y anti-HBc-IgG con negatividad para anti-HBc-IgM (habitualmente) y anti-HBs. Una tercera parte de estos pacientes están infectados de forma simultánea por el VHD.

Si la infección crónica se encuentra en fase replicativa, podrá detectarse en suero, adicionalmente, positividad para HBeAg y ADN-VHB, con negatividad para anti-HBe. Esta fase suele coincidir con períodos claramente agresivos de enfermedad hepática, subsidiarios de tratamiento con antivíricos (interferón), tratando de conseguir un paso acelerado a la fase de integración genómica del virus, lo que habitualmente coincide con fases más quiescentes de la enfermedad hepática crónica (cuando ésta exista).

De igual forma, nos suministrarán información sobre la existencia de inmunidad naturalmente adquirida (positividad combinada de anti-HBs y anti-HBc-IgG) o conseguida a través de vacunación específica (positividad aislada de anti-HBs).

La ausencia de todo marcador deberá interpretarse como nulo contacto (presente o antiguo) con el VHB.

Clínica e historia natural de la Hepatitis B

El período de incubación es de 75 días (límites de 40-140 días).

Se han descrito diferentes complicaciones extrahepáticas en la HB aguda: meningoencefalitis,

síndrome de Guillain- Barré, anemia aplásica, miocarditis y pericarditis, derrames pleurales, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda y afecciones dermatológicas como urticaria y acrodermatitis papulosa en niños (síndrome de Gianotti). La HCB se puede acompañar también de patología por depósito de inmunocomplejos, como vasculitis, artralgias, crioglobulinemias, fenómeno de Raynaud, poliartritis crónica seronegativa y panarteritis nodosa.

Tratamiento

Hasta el momento, no se dispone de un tratamiento eficaz y los costes en cuanto a cuidados sanitarios, pérdida de años potenciales de vida y pérdidas de horas laborales hacen necesario arbitrar estrategias dirigidas al control de la enfermedad.

Tratamiento de las formas agudas.

Indudablemente, el mejor tratamiento es la profilaxis con el aislamiento de casos y medidas inmunitarias, como el empleo de inmunoglobulinas y vacunas, pero ante el enfermo con hepatitis aguda estamos obligados a establecer una serie de medidas terapéuticas.

1. Reposo.

Es una medida aceptada en general en las hepatitis víricas. En la actualidad se considera que en las formas no complicadas basta un reposo relativo, sin que sea necesario una estancia en cama.

2. Control médico y seguimiento del enfermo.

En principio una hepatitis aguda podrá ser controlada y tratada en el domicilio, pero existen una serie de indicaciones para remitir al enfermo al hospital (Tabla 5).

Tabla 5. Indicaciones de hospitalización

1.Precisión diagnóstica no posible en ambulatorio.
2.Intolerancia a la ingesta oral.
3.Encefalopatía.
4.Datos biológicos de afectación hepática grave.
4.1.Hipoglucemia.
4.2.Indice de Quick menor del 60%.

Cuando no se requiere el ingreso hospitalario, el enfermo deberá ser controlado clínicamente cada 48 horas durante la primera semana con controles biológicos cada 72 horas, mientras dura el ascenso de las transaminasas. Cuando éstas comienzan a descender, los controles clínicos y biológicos se espacían hasta normalizarse las alteraciones biológicas.

3. Fármacos.

En ciertas circunstancias, por existir una situación de ansiedad o insomnio, se podrá prescribir un ansiolítico como oxacepam, cuya vida media no se altera en las hepatitis agudas y por tanto su administración no condiciona efectos secundarios graves.

Tratamiento de las formas crónicas.

El objetivo del tratamiento antivírico en la hepatitis crónica B es suprimir la replicación vírica permitiendo el paso del estado de HBeAg (+) a anti-HBe, con establecimiento de la forma más benigna de la enfermedad. Sólo en casos excepcionales se consigue el aclaramiento del HBsAg y la aparición de anti-HBs, pasando a lo que podría considerarse situación de curación (16).

1.Normas generales.

Debe aconsejarse al enfermo evitar esfuerzos físicos, pero en general, la hepatitis vírica crónica es compatible con una vida normal de trabajo.

En cuanto a la alimentación, la dieta no tiene mayor trascendencia; no deben hacerse restricciones especiales salvo el alcohol, que debe evitarse. También debe suprimirse la ingesta de fármacos hepatotóxicos.

2. Fármacos.

El interferón alfa es el fármaco con mayor eficacia y menores efectos secundarios. Para que sea eficaz, debe administrarse a dosis de 5-10 MU diarias durante un período mayor de 2 meses y no superior a 6. Tiempos cortos son ineficaces y aumentos en la duración no han mejorado la tasa de respuesta.

Los interferones son proteinas con efectos antivirales e inmunomoduladores. Las tres clases de interferón (alfa, beta y gamma) tienen diferentes estructuras y propiedades bioquímicas[10].

El interferón alfa es producido por los linfocitos en respuesta a la presencia de virus y antígenos, está codificado por 23 genes diferentes y las formulaciones comerciales disponibles de interferón alfa recombinante consisten en mezclas de estos tipos diferentes. El interferón beta es producido por los fibroblastos en respuesta a la infección viral y está codificado por un único gen. El interferón gamma parece tener efectos inmunorreguladores más potentes que los antivirales.

Los efectos antivirales de los interferones incluyen: la reducción de la entrada de virus, el deterioro del recubrimiento vírico y la inhibición de la síntesis de ARNm y de proteinas en el virus. Los efectos antitumorales de los interferones incluyen inhibición de la división celular y citotoxicidad directa frente a las células malignas. Debido a la amplitud de los límites de los efectos antivirales e inmunomoduladores, los interferones se han utilizado para tratar infecciones virales crónicas y tumores malignos (por ejemplo, el sarcoma de Kaposi y la leucemia de células vellosas).

Es preciso establecer de forma clara sus indicaciones, ya que no todos los enfermos con hepatitis B van a beneficiarse de su uso. La tasa de respuestas conseguida con las diferentes pautas utilizadas se sitúa alrededor del 40%. Así, se observarán mejores resultados: a) Valores altos de transaminasas, probablemente por ser indicativas de un sistema inmune capaz de reconocer los antígenos víricos, se asocian con una mayor tasa de seroconversión; b) Niveles bajos de replicación vírica, determinados por la existencia de un ADN del VHB circulante menor de 200pg/ml.; c) Sexo femenino; d) Adquisición de la infección en la edad adulta. e) Ausencia de infección por el VIH o de otros factores inmunosupresores.

La mayoría de los pacientes en tratamiento con interferón alfa tienen síntomas gripales inmediatamente después de iniciado el tratamiento, que se controlan con paracetamol. En aproximadamente 1/3 de los pacientes se presenta diarrea y náuseas, en 1/4 alopecia reversible y en un 15% depresión. Se han descrito casos de fenómenos autoinmunes con hipo o hipertiroidismo, alteración del estado mental, agranulocitosis, plaquetopenia, proteinuria y anomalías cardíacas. Tales efectos colaterales son reversibles al cesar el tratamiento con interferón y en parte están relacionados con la dosis [18,19].

Profilaxis

1.Medidas higiénicas generales.

Debe recomendarse a los contactos domésticos de los pacientes con infecciones agudas o crónicas por VHB que no compartan instrumentos de aseo personal que pueden eventualmente contaminarse con sangre. Así mismo, debe insistirse en la conveniencia de usar preservativos en las relaciones sexuales, en caso de no estar inmunizado de modo natural o después de vacunación.

2. Profilaxis activa: vacunación.

Hasta que los programas de inmunización activa no se hayan extendido universalmente y se alcance el nivel adecuado de la cobertura de las personas que pertenezcan a todos los grupos de riesgo por sus circunstancias de edad, trabajo u otros factores de exposición, la vacunación selectiva debe continuar siendo el objetivo a alcanzar. No obstante, las estrategias de vacunación selectiva de los denominados grupos de riesgo han tenido muy poca repercusión en la incidencia de la infección debido básicamente a tres razones: La primera, sería la enorme dificultad para acceder a muchos de estos grupos (drogadictos, homosexuales varones), con la excepción quizá del personal sanitario. La segunda, la evidencia de que aproximadamente un tercio de los casos de hepatitis B aguda se producen en pacientes que no pertenecen a ninguno de los grupos de riesgo conocidos. La tercera, sería que, por lo general, la infección por el VHB se produce en edades anteriores a las que normalmente se suele vacunar a las personas de los grupos de riesgo, al nacer por vía perinatal y durante la edad infantil por transmisión horizontal (países subdesarrollados), o en la juventud y primeras etapas de la edad adulta por vía heterosexual o por el uso de drogas por vía

parenteral (países desarrollados).

La mejor estrategia para el control de la hepatitis B será la de inmunizar tanto a los niños como a los adolescentes, así como la de continuar con la inmunización de los adultos definidos como grupos de alto riesgo[14].

El análisis coste-beneficio estricto probablemente aconsejaría la vacunación universal de toda la población adulta, hasta que los adolescentes, hoy dia vacunados, llegaran a esa situación. Sin embargo, ello exigiría una disponibilidad de recursos económicos y sobre todo logísticos que aparecen actualmente distantes de las posibilidades reales. Es por lo que parece imprescindible diseñar campañas de vacunación sectoriales lo más amplias posibles en adultos, aprovechando los recursos económicos y logísticos ya existentes, realizando un esfuerzo informativo a la sociedad.

La vacuna antihepatitis B, actualmente disponible, es una vacuna recombinante producida por la levadura común o Saccharomyces cerevisae, microorganismo diariamente ingerido como componente del pan y de la cerveza. Es segura, muestra una elevada eficacia (95%) y la protección que confiere puede mantenerse durante 9 años en la población general. En España está comercializada por dos laboratorios: Smith Kline Beecham (Engerix-B) y Merck Sharp and Dome (Recombivax-HB) (14,17).

La pauta es de tres dosis por vía intramuscular de 20 pg en adultos (10 pg en niños) con un intervalo de un mes entre las dos primeras y una tercera dosis a los seis meses de la primera (pauta 0,1,6). Cuando se desee una rápida inmunización se realizan tres dosis con un intervalo de un mes entre cada una de ellas y otra a los doce meses (pauta 0,1,2,12) Tabla 6.

Tabla 6. Pautas de vacunación de Hepatitis B.

PAUTA CORTA: 0, 1, 6 meses.
PAUTA LARGA: 0, 1, 2, 12 meses.

Son susceptibles de vacunación todos los individuos anti-HBs negativo, incluyendo los que presenten el anti-HBc como único marcador. Unos títulos entre 10 mUI/ml y 100 mUI/ml tras completar una vacunación, se consideran bajos; aconsejándose una dosis de recuerdo entre seis y doce meses después. Idealmente debería comprobarse la respuesta a la vacuna con la determinación de anti-HBs, con objeto de administrar una dosis suplementaria de vacuna a quienes no hubiesen respondido a las 3 dosis de la vacunación inicial, o hubiesen desarrollado títulos de anticuerpos inferiores a 10 mU/ml. No obstante, ésta es una medida de difícil ejecución práctica y que complicaría y encarecería los programas de vacunación si se siguiera de modo sistemático. Por esta razón sólo está justificada en el personal sanitario, que está expuesto a accidentes de inoculación accidental, con objeto de facilitar la profilaxis postexposición en caso de contagio y en los pacientes en hemodiálisis en quienes es previsible una respuesta pobre o nula (2,14).

La inmunización es óptima en el 85-95% de los individuos sanos, mientras que los pacientes con inmunodeficiencia (hemodiálisis, SIDA) responden peor o no responden. Un título de anti-HBs entre 1.000 y 10.000 mUI/ml proporciona inmunidad durante unos cinco años e, incluso, de por vida.

Los estudios longitudinales realizados en adultos y niños indican que la memoria inmunológica permanece intacta al menos durante 9 años, confiriendo protección contra la infección crónica, incluso aunque los niveles de anti-HBs hayan descendido hasta hacerse indetectables. Por estas razones, en personas con un estado inmunitario normal, no se recomienda actualmente la administración de dosis de recuerdo.

Modestas alteraciones en el cumplimiento de la pauta antes señalada, influyen poco en el resultado final y a veces son inevitables para integrar a un mayor número de personas en los programas de vacunación. En general, se recomienda proseguir las pautas interrumpidas por cualquier motivo, sin que sea necesario volver a empezar. No obstante, se considera conveniente que el intervalo entre la primera y la segunda dosis (primovacunación) no sea muy prolongado, mientras que por el contrario existe un amplio margen para la administración de la tercera dosis.

Tras la administración de alguna dosis de vacuna pueden aparecer reacciones locales en el lugar de la inyección, similares a las producidas por

cualquier otra vacuna (antitetánica, antirrubeólica, etc.) TABLA 7, que excepto las reacciones de hipersensibilidad a cualqier componente de la vacuna, todas esas manifestaciones postvacunales pasan rápidamnete e incluso desaparecen sin tratamiento o con un tratamiento sintomático.

Tabla 7. Reacciones adversas de la vacuna

1.Reacciones locales:
1.1.Dolor.
1.2.Inflamación local.
1.3.Prurito.
1.4.Cefalea.
1.5.Malestar general.
2.Exantema.
3.Urticarias.
4.Artralgias.
5.Mialgias.
6.Náuseas y/o vómitos.

La vacuna en niños, jóvenes y adultos debe administrarse por via intramuscular, no subcutánea ni intradérmica, etc. *en la región deltoidea*, no en el glúteo. Sólo en los recién nacidos se administrará intramuscularmente en la cara anteroexterna del muslo.

La finalidad de economizar vacuna, hace que únicamente sea aconsejable la práctica del cribado prevacunal (antiHBc) cuando se inmunice a colectivos que previsiblemente presentan una alta endemia, superior al 20%. En grupos de baja prevalencia la práctica de esta determinación es ineficiente[12,13]. Al prevenir la infección por el VHB se evita la infección por el VHD. Así, la vacuna anti-VHB constituye una profilaxis eficaz de la HD, sobre todo en grupos de riesgo.

Vacunación universal contra la Hepatitis B

A la estrategia selectiva de vacunación aislada de los grupos de riesgo, que debemos calificar de fracasada en relación a los índices de incidencia y de prevalencia de la infección en la población general, ha sucedido muy recientemente la adopción de planes de vacunación universales. Se han iniciado en distintas zonas planes de prevención, sobre todo en recién nacidos y/o adolescentes. Es evidente que estas estrategias universales darán sus frutos pero, sin embargo, tardarán como mínimo 10 años en el caso de los adolescentes y 20 años en el de los recién nacidos. Por otra parte, dejarán sin protección a toda la población adulta actual con lo que conlleva el riesgo en cuanto a incrementar el número de portadores y, además, al ser la población adulta la que mantiene un alto nivel de cotización social por su actividad laboral, su incapacidad ocasiona un altísimo coste económico.

Todo ello ha llevado al convencimiento de la necesidad de la vacunación universal estratificada para el control efectivo de la infección por el virus de la hepatitis B. Esta estrategia se ha hecho factible desde que se dispone de vacunas obtenidas por recombinación genética que permiten cubrir las necesidades de vacuna a un precio más asequible y con menos efectos adversos y por ello mejor eceptada por la población.

HEPATITIS C

Epidemiología

El virus de la hepatitis C es un pequeño virus ADN de cadena única, clasificado como un género separado al de Flaviviridae, de 30-38 nm de diámetro con cubierta lipoide.

El VHC se detecta en todo el mundo con prevalencias relativamente altas en Japón, sur de EEUU, países europeos de la cuenca mediterránea, Africa y Oriente Medio, donde el 0,5-1,5% de los donantes de sangre son anti-VHC positivos. En la Europa del norte, el norte de los EEUU y Canadá, las prevalencias entre los donantes de sangre son del 0,01-0,05%. La principal vía de transmisión es la parenteral, de forma que la mayoría de las personas con infección VHC son adictos a drogas parenterales (incluyendo aquellas con drogadicción sólo ocasional) o receptores de productos sanguíneos que en el pasado no se habían sometido a cribado para anti-VHC. El cribado de donantes de sangre para anti-VHC mediante análisis de segunda y tercera generaciones ha eliminado prácticamente la hepatitis C postransfusional[18].

Vías de transmisión

La única vía claramente establecida de transmisión del VHC es la percutánea. La transmisión vertical está perfectamente definida cuando la madre presenta una hepatitis aguda durante el primer trimestre del embarazo; estudios recientes utilizando PCR indican que la transmisión vertical también es posible cuando la madre presenta una infección crónica por el VHC. La transmisión por saliva (documentada a nivel experimental) no se ha comprobado en la práctica clínica. La baja seroprevalencia de anti-VHC en homosexuales, si

bien es superior a la población general (del 4-8%). y en contactos femeninos de toxicómanos indica que la transmisión sexual del VHC no es fácil, si bien no está excluida. Existen notables controversias respecto a la posibilidad de transmisión intrafamiliar, sin que datos objetivos en la actualidad nos permitan emitir un juicio definitivo. La posibilidad que insectos actúen como vectores de la infección es hasta el presente una hipótesis.

Grupos de riesgo

La prevalencia de infección por VHC es del 60-90% en UDVP y del 15-20% en politransfundidos. Los receptores de trasplantes de órganos se consideran también población de alto riesgo para la HC.

En cerca del 50% de los pacientes no se identifica un antecedente de exposición al VHC (son las llamadas formas esporádicas), por lo que la infección se adquiere por una vía parenteral inaparente (dentista, inyecciones con agujas no desechables, etc.).

La prevalencia de anti-VHC es mayor en alcohólicos (25-50%) y pacientes con porfiria cutánea tarda (65-70%) que en la población general, y en estos enfermos la presencia de anti-VHC se asocia a una hepatopatía más grave. En España, el número de personas infectadas por el VHC oscila probablemente entre 300.000 y 800.000 personas, si se considera que sólo el 70% de las personas con anti-VHC están realmente infectadas[1,2,18,20].

Pruebas diagnósticas

1. Pruebas de laboratorio

La evaluación clínica de la hepatitis C incluye las determinaciones séricas de aminotransferasa. La hepatitis C crónica se caracteriza por un aumento o fluctuación en las concentraciones de GPT/ALT o incrementos marginales prolongados de la misma. En el 60% de las personas con infección por VHC los valores de GPT/ALT son normales en estudios transversales y la mayor parte (80%) de personas asintomáticas con viremia por VHC y valores normales de GPT/ALT sufren una hepatitis crónica persistente, a veces crónica activa con o sin cirrosis. Por tanto, un resultado normal de GOT en pacientes con infección por VHC se conidera de valor diagnóstico limitado.

En la hepatitis crónica, Las transaminasas suelen ser el hilo conductor del diagnóstico, y conviene repetirlas cada mes o incluso cada 2 meses en varias ocasiones para seguir su evolución.

2. Métodos serológicos

La disponibilidad desde 1990 de procedimientos, cada vez más sensibles y más específicos, para la detección de anti-HVC permite relacionar la mayoría de las elevaciones asintomáticas de transaminasas con una infección crónica por el VHC.

Gracias a la generación de clonas que se solapan, la primera clona de VHC cultivada se amplió hasta producir un antígeno recombinante para la primera generación de pruebas con anticuerpos anti-VHC mediante un análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La eficacia del cribado de donantes mediante los ELISA anti-VHC de tercera generación (ELISA-3) es prácticamente del 100% para prevenir la transmisión del VHC a los receptores. Sin embargo, hay dos situaciones en las que las pruebas con anticuerpos pueden no detectar la infección por el VHC: en primer lugar, la presencia de infección primaria, con un período medio entre infección y presencia de anticuerpos detectables de 12 semanas; y en segundo lugar, los pacientes inmunodeprimidos (p.e.: receptores de trasplante renal) ocasionalmente sufren la infección por VHC sin anticuerpos detectables.

La detección de anti-VHC podría ser útil como marcador pronóstico en la infección aguda, ya que desaparece en un período de seis meses cuando hay curación mientras que persiste en los pacientes que evolucionan a la cronicidad.

En casi el 80% de los casos, la infección por el VHC es persistente. El mecanismo de tal persistencia es mal comprendido. Entre otros factores potenciales en el escape inmunológico figuran partículas virales defectuosas y replicación extrahepática del virus. Durante la infección persistente por el VHC pueden detectarse anticuerpos anti-VHC con distintas especificidades. Como regla, sin embargo, estos anticuerpos no dan lugar a la eliminación del virus o a la inmunidad frente al mismo.

3. Detección del genoma vírico

El ARN-VHC se detecta por técnicas de ampliación génica (PCR) en suero, hígado, células mononucleares e, incluso, en otros tejidos. La sensibilidad es muy alta. Se puede detectar el ARN-

VHC genómico, indicando infección, y el ARN-VHC antigenómico lo que indicaría replicación activa del virus. La PCR es positiva a los 5-10 dias de exposición al VHC. Sus principales aplicaciones son: diagnóstico de infección aguda; estudio de pacientes seronegativos con hepatitis crónica, sobre todo inmunodeprimidos, en los que se sospecha infección; evaluación de la viremia en enfermos anti-VHC (+), para descartar infección activa o inmunidad; estudios de transmisión del VHC (vertical, sexual, por fluidos biológicos, etc.); monitorización del tratamiento antivírico y, por último, análisis de la variabilidad genética del VHC. La PCR puede dar falsos positivos por contaminación y falsos negativos por deficiente extracción del ARN.

Es posible detectar el ARN-VHC por PCR en células mononucleares de sangre periférica, ya que el VHC tiene un claro linfotropismo.

4. Ecografía abdominal

Hay que realizar una ecografía abdominal para ver tamaño y estructura del hígado, así como para descartar patología biliar o de vecindad.

5. Biopsia hepática

La prueba definitiva para el diagnóstico es la biopsia hepática, que nos permitirá su confirmación histológica, establecer el tipo de actividad, ver la existencia de marcadores víricos en tejido, así como servir de base para el control evolutivo de la enfermedad, y especialmente antes de iniciar un tratamiento específico de la misma.

Clínica e historia natural de la Hepatitis C

La infección aguda evoluciona a la cronicidad en el 80% de los pacientes y, aunque tiene un curso clínico lentamente progresivo, la mayoría de los enfermos no tiene antecedentes de hepatitis aguda, están asintomáticos y la enfermedad se descubre de forma fortuita al realizar un control analítico en el curso de un reconocimiento médico de empresa o en un chequeo general en el que se descubren transaminasas elevadas. El examen físico es, a menudo, poco útil, aunque en aproximadamente la mitad de los casos se halla engrosamiento del hígado. La esplenomegalia ha sido descrita también en algunos pacientes. El 20% desarrolla una cirrosis entre los 10 y 20 años después, aunque este período puede ser menor si existe coinfección con otros virus (VIH o VHB), y cerca del 15% de estos cirróticos desarrollará un carcinoma hepatocelular. El período de incubación es de 5-12 semanas (8 semanas de promedio). Al tercer día de la exposición al virus se detecta el ARN-VHC por PCR en suero. Suele ser asintomática, sólo el 10% de los pacientes presentan ictericia, pudiendo pasar desapercibida a menos que se realicen controles frecuentes de las cifras de transaminasas. La hepatitis fulminante es rara. El incremento de las transaminasas en la HVC aguda tiende a ser menos marcado que en las hepatitis A o B y los niveles suelen ser fluctuantes. La seroconversión suele ser tardía, por lo que los anti-VHC IgG no se detectan hasta dos meses o más después de manifestarse la HVC aguda; aunque el anti-VHC IgM se positiviza antes, el marcador serológico más precoz y sensible de infección aguda por el VHC es el ARN-VHC[2,3,9,18,21].

La HVC aguda puede resolverse completamente, negativizándose el ARN-VHC del suero en menos de cuatro meses. Se ha considerado también al VHC como factor etiopatogénico en un número creciente de enfermedades extrahepáticas con base autoinmune, como crioglobulinemia mixta tipos II y III, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis membrano-proliferativa, tiroiditis autoinmune, porfiria cutánea tarda, etc.

Tratamiento

Los pacientes anti-VHC positivos, necesitan ser aconsejados por su médico y ser enviados a un especialista para realizar pruebas más específicas que confirmen la infección e instaurar posteriormente el tratamiento; advirtiéndoles de los factores de riesgo que pueden propagar el virus.

Para la HCC el único fármaco eficaz y aprobado por la Food and Drug Administration es el interferón alfa-2b, inyectando por vía subcutánea una dosis de 3 MU 3 veces por semana 6 meses (corta duración) a un año (larga duración). Un curso de tratamiento de corta duración cuesta unas 957.000 pesetas.

Tabla 8. Factores predictivos de respuesta favorable al interferón

1.Ausencia de interferón.
2.Edad inferior a los 45 años.
3.Evolución más corta de la enfermedad.
4.No desarrollo de hepatitis crónica activa.
5.Niveles bajos de viremia pretratamiento.
6.Niveles normales de ferritina sérica.

Un 20-30% de los pacientes tratados, normalizan sus transaminasas, negativización del ARN-VHC, mejoran la lesión histológica y permenecen así una vez suprimido el tratamiento. En estos enfermos se ha demostrado una desaparición de la viremia [2,3,10,17,18,19.]

Por desgracia, otro 30-40% de los enfermos respondedores recidivan dentro de los seis meses tras suspender el tratamiento con interferón, por lo que tan sólo en uno de cada cuatro pacientes tratados se consigue una respuesta completa mantenida. Queda una tercera parte de los enfermos que no responden al interferón; para ellos se están ensayando otras alternativas de tratamiento antivírico. Se desconoce si el interferón alfa disminuye la progresión de hepatitis crónica o cirrosis.

Existen una serie de factores predictivos de respuesta favorable al interferón, como son ausencia de cirrosis, edad inferior a 45 años, evolución más corta de la enfermedad, no desarrollo de hepatitis crónica activa, bajos niveles de viremia pretratamiento y niveles normales de ferritina sérica. La infección por el genotipo Ib de Simonds o II de Okamoto se asocia a una respuesta peor al tratamiento. La hepatitis crónica en estadío final con cirrosis descompensada es una indicación de trasplante hepático. Aunque el injerto habitualmente sufre la infección por el VHC poco después del trasplante, la hepatitis leve (histológica) acompañante no menoscaba la supervivencia tras el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo J, San Miguel G, Fábrega E, Pons Romero F. Epidemiología de los virus de la hepatitis. Jano 1991; 41(973):67-70.
2. García Buey L, González Mateos F, García Monzón C, Moreno Otero R. Hepatitis víricas. Medicine 1994; 6(72): 3205-3221.
3. Bruguera M, La hepatitis C, otra plaga. Medicina Clínica 1994; 103: 615-616.
4. David Naylor C. Exploarción física del hígado. JAMA (ed. esp.); 4(1):31-39.
5. Serra Desfilis MA. Hepatitis aguda vírica. Jano 1992; 42(998): 64-70.
6. Roca Villanueva B. Significado de la elevación de las transaminasas. Clínica Rural 1991.
7. Sánchez Tapias JM. El paciente con hipertransaminasemia asintomática. Jano 1992; 43(1001): 67-72.
8. Ministerio de Justicia e Interior. El profesional de Atención Primaria de salud ante los problemas derivados del consumo de alcohol. Actuar es posible. Plan Nacional sobre Drogas. 1994.
9. Rodrigo Sáez L. Hepatitis crónica. Concepto, etiología clínica y diagnóstico. Jano 1992; 43(1005): 51-58.
10. Wright TL. Hepatitis crónica B y C. ¿Cuál es el estado de la farmacoterapia? Jano 1995. 48(1108): 31-36.
11. Andreu J, Medrano J, Soto B, Lissen E. Diagnóstico serológico de la hepatitis vírica. Jano 1992 42(996): 109-112.
12. Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Pediatría. Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. Medicina Clínica 1994; 103: 426-435.
13. Bruguera M. Profilaxis de las hepatitis víricas. Jano 1992. 43(1011): 102-104.
14. Bayas JM, Vilella A, Bruguera M. Vacunación de la hepatitis B: Calendario y estrategias. Boletín Informativo Comisión del Sistema Nacional de Salud 1994; 4(1): 10-15.
15. Botia Martínez F. El virus de la hepatitis b y sus marcadores serológicos. Medicina Integral 1991; 18(3):67-71.
16. Civeira MP. Tratamiento de la hepatitis crónica vírica. Jano 1992. 43(1008): 76-80.
17. Guillén Grima F, Espín Ríos MI. Análisis coste-efectividad de las distintas alternativas de vacunación universal frente a la hepatitis B en la región de Murcia. Medicina Clínica 104(4): 16-21.
18. Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Seis años de la hepatitis por virus C. The Lancet 1995; 26(4): 48-52.
19. Tratamiento de la hepatitis C. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1994; 18(1): 18-20.
20. Oromí Durich J. El virus de la hepatitis C: su papel en la hepatitis crónica, la cirrosis hepática y el cáncer primitivo de hígado. Medicina Integral 1991. 18(8): 9-10.
21. Oromí Durich J. Virus de la hepatitis C. Punto final. Medicina Integral 1991. 18(9): 9-11.